

PERIODONTITIS SEBAGAI SUATU FAKTOR RESIKO TERJADINYA STROK

Setiyohadi

Bagian Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti

Setiyohadi: Periodontitis Sebagai Suatu Faktor Resiko Terjadinya Strok. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. 2000; 7 (Edisi Khusus): 519-524

Abstract

Cardiovascular disease, including myocardial ischemia and stroke, occur as a result of complex set genetic and environmental factors. Stroke is the mayor cause of death among man in the developed world. In addition, WHO has compiled data on over 100 surveys carried out in the age group 35- 44 , show 5- 10 % periodontitis have deep pockets. The probable association between periodontitis and stroke has been suggested in previously study. Furthermore during periodontitis, dental plaque microorganism may disseminate through the blood to infect the vascular endothelium and contribute to the occurrence of atherosclerosis and risk of stroke. In the context of this paper the mechanism of periodontitis which can predispose to atherosclerosis and as risk factors of stroke has been reviewed.

Abstrak

Penyakit kardiovaskuler, termasuk iskemia jantung dan strok, terjadi sebagai akibat serangkaian faktor genetik dan lingkungan. Strok merupakan penyebab besar kematian besar pada masyarakat dunia berkembang. Disamping itu, WHO telah mengumpulkan data dari 100 lebih survei yang dilakukan pada usia 35- 44 tahun, menunjukkan 5- 10 % periodontitis dengan poket yang dalam. Kemungkinan adanya hubungan antara periodontitis dan strok telah dijelaskan pada studi sebelumnya. Selama periodontitis, mikroorganisme tidak mungkin menembus pembuluh darah kemudian menginfeksi endotel dari vaskuler dan menyokong terjadinya arterosklerosis dan resiko terjadinya strok. Selanjutnya, konteks dari penelusuran pustaka ini akan menjelaskan mekanisme periodontitis sebagai faktor predisposisi terjadinya atherosklerosis dan resiko strok.

Pendahuluan

Kualitas sumber daya manusia (SDM) merupakan unsur yang sangat penting dalam masa krisis ekonomi seperti saat ini. Oleh karena itu, diperlukan usaha-usaha agar SDM tersebut tetap menjadi produktif tanpa adanya gangguan penyakit yang berarti. Penyakit yang dapat menurunkan kinerja SDM adalah penyakit kardiovaskuler. Salah satu penyakit kardiovaskuler adalah atero-sklerosis dan tromboemboli. Bila ini terjadi kemungkinan pasien mengalami cacat fisik maupun mental, akibatnya dapat mengganggu ekonomi keluarga atau bangsa.

Faktor-faktor resiko untuk terjadinya aterosklerosis adalah perokok berat, hipertensi, kolesterol tinggi, plasmafibrinogen dan peradangan kronis dalam rongga mulut atau dikenal sebagai infeksi gigi, seperti gigi karies, gigi ganggraen, gingivitis dan periodontitis.¹

Periodontitis adalah suatu penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif yang berada pada permukaan akar gigi sebagai suatu biofilm. Substansi yang dilepas oleh biofilm seperti lipopolisakarid (LPS) dan substansi lainnya akan meningkatkan IL-1 β , TNF- α , dan IFN- γ yang menyebabkan peningkatan produksi Prostaglandin E₂ (PGE₂) dan Matrix-metalloproteinase (MMP). Molekul-molekul ini akan merusak matriks ekstraseluler gingiva, ligamen periodontal dan resorpsi tulang alveolar.² Secara klinis pada periodontitis ditemukan adanya poket periodontal. WHO telah mengumpulkan data dari 100 lebih survei yang dilakukan pada usia 35-44 tahun menunjukkan 5-10% periodontitis dengan poket yang dalam.³

Infeksi kronis mungkin mempengaruhi beratnya dan atau sebagai penyebab sejumlah penyakit sistemik seperti penyakit kardiovaskuler, termasuk iskemia jantung, aterosklerosis dan stroke.⁴ Stroke merupakan penyebab besar kematian pada masyarakat dunia berkembang.⁵

Aterosklerosis merupakan penyakit yang pada saat ini merupakan masalah kesehatan paling besar, terutama untuk

negara-negara maju dan negara-negara yang sedang menuju kearah negara industri. Cara hidup modern membawa akibat timbulnya faktor-faktor resiko aterosklerosis, yang manifestasinya terutama adalah penyakit jantung koroner dan penyakit pembuluh darah otak.⁶

Stroke merupakan penyakit pembuluh darah otak adalah salah satu penyakit yang menyebabkan kematian, kecacatan fisik dan mental. Lebih dari 50 persen pasien yang masuk rumah sakit di bangsal Lab. Ilmu Penyakit Syaraf/ RSUD Dr. Soetomo pada tahun 1993 di Surabaya disebabkan karena stroke.⁷ Hubungan antara mikroorganisme mulut dan penyakit sistemik bukan merupakan kosep yang baru.⁸ Oleh sebab itu, makalah ini akan membahas mekanisme periodontitis sebagai faktor resiko terjadinya aterosklerosis dan stroke.

Tinjauan Pustaka

Etiologi dan Patogenesis Periodontitis

Iritasi plak bakteri dan peradangan yang terus menerus akan merusak integritas epitel *junctional*. Sel-sel epitel akan mengalami degenerasi dan merusak perlekatannya terhadap gigi. Perluasan lesi peradangan ke dalam jaringan ikat mengakibatkan kerusakan serat-serat dento gingiva dan kres tulang alveolar yang mengijinkan epitel *junctional* berproliferasi ke apikal sampai ke permukaan akar.¹⁰

Bakteri tertentu tampaknya memegang peranan penting dalam menginduksi dan memelihara proses peradangan pada berbagai bentuk penyakit periodontal. Bakteri dan produknya dalam plak akan merusak gingiva dan struktur di bawahnya, seperti sementum, ligamen periodontal dan tulang alveolar yang mengakibatkan periodontitis. Periodontitis secara klinis ditandai adanya poket periodontal atau *true pocket*.¹¹

Periodontitis merupakan suatu penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh sekelompok kecil bakteri Gram-negatif anaerob. Bakteri ini mempunyai peranan penting tetapi tidak cukup sebagai penyebab. Faktor

hospes juga memegang peranan penting yang cukup menentukan.¹²

Adapun patologi penyakit infeksi pada dasarnya sama yang menjelaskan adanya kerusakan jaringan ikat dan tulang pada semua bentuk periodontitis. Bakteri yang berada pada permukaan akar gigi akan mengeluarkan produknya yaitu lipopolisakarid (LPS) dan substansi lain yang masuk ke jaringan gingiva, mengawali proses inflamasi. Akibatnya produksi *proinflammatory* sitokin tinggi dan menginduksi IL-1 β , TNF- α dan IFN- γ dan meningkatkan prostaglandin E2 (PGE2) dan *matrix metallo proteinases* (MMP) dan molekul-molekul sebagai perantara kerusakan matriks ekstra seluler gingiva dan ligamen periodontal serta resorpsi tulang alveolar.²

IL-1 merupakan sitokin yang potensial mempengaruhi metabolisme pada banyak jaringan, termasuk tulang.¹³ Beberapa studi *in vitro* dan *in vivo* menjelaskan potensi IL-1 mempengaruhi resorpsi tulang. Kemampuan bakteri pada periodontopatia akan merangsang produksi IL-1, dan efeknya pada sel-sel jaringan periodonsium memantapkan terjadinya rangkaian peristiwa patogenesis. Disamping IL-1, sitokin lain seperti PGE2 telah menunjukkan banyak efek *proinflammatory*, seperti meningkatkan vasodilatasi, memproduksi kolegenase dan mengaktifasi osteoklas. Apabila iritasi terjadi terus menerus, maka merusakkan jaringan periodontal akan bertambah berat.⁴

Hubungan Periodontitis dengan Patogenesis Aterosklerosis dan strok

Selama terjadinya penyakit periodontal, organisme Gram-negatif seperti *P. gingivalis* tampak frekuensinya tinggi. Gram-negatif ini mungkin menyokong lipopolisakarid (LPS) merusak endotel terutama oleh makrofag dan sel-sel radang lainnya dan membangkitkan sitokin. Melalui mekanisme ini, plak gigi mungkin menyokong perkembangan aterosklerosis seperti dijelaskan untuk patogenik kronis yang mempengaruhi organ-organ lainnya.¹

Data-data yang mengkaitkan antara periodontitis dan aterosklerosis menjelaskan

bahwa kondisi ini mungkin bersamaan ada sebagai suatu sindroma atau kompleksitas, yang diistilahkan sebagai *periodontitis-atherosclerosis syndrome* (PAS). PAS diusulkan sebagai suatu istilah diagnosis baru untuk menjelaskan keadaan dari individu-individu yang menderita periodontitis dan mungkin merupakan resiko untuk penyakit kardiovaskuler.¹⁵

Secara teoritis, penyakit periodontal dapat dipertimbangkan mempengaruhi kesehatan sistemik oleh satu atau lebih beberapa mekanisme: 1. perluasan infeksi secara langsung dari periodonsium kedalam jaringan yang lebih dalam seperti infeksi pada muka, sinus dan otak; 2. perjalanan mediator peradangan dari periodonsium kedalam sirkulasi darah* mempengaruhi aterosklerosis; 3. penetrasi bakteri mulut kedalam sirkulasi darah menyebabkan infeksi pada tempat yang jauh seperti endokarditis, trombotosis/aterosklerosis dan 4. perluasan bakteri mulut, dan produknya atau produk hospes yang dapat mengakibatkan infeksi paru dan gastrointestinal.⁴

Proses aterosklerosis diawali pada masa kanak-kanak dan manifestasi secara klinis pada usia menengah dan lanjut. Proses ini terutama mengenai arteri-arteri berukuran sedang yaitu arteri koronaria, karotis, basilier dan sebagainya. Pada umumnya arteri yang paling berat terkena adalah arteri koronari. Sel-sel yang terlihat dalam proses aterosklerosis: 1. sel otot polos yang merupakan unsur paling penting dalam pembentukan ateroma. Sel ini berasal bersifat mitogenik dan proliferaatif, dan mempunyai sifat menimbun lipid sehingga terbentuk *Foam cells*; 2. sel endotel, endotel arteri merupakan barier dan pelindung utama dinding pembuluh darah terhadap segala pengaruh buruk yang terutama berasal dari darah; 3. sel makrofag sebagai pem-bersih terhadap benda asing. Pada pembersihan lipid, sel ini menimbun lipid dan menjadi *Foam cells*. Makrofag merupakan penggerak awal dari aterosklerosis, terutama dengan sekresi macam-macam faktor pertumbuhan, antara lain: PDGF, Interleukin-1, Transforming Growth Factor beta (TGF) dan lain sebagainya; 4. sel trombosit sangat penting

untuk terjadinya trombosis, sehingga sangat berperan dalam aterogenesis terutama pada stadium *complicated lesion*.⁶

Lesi aterosklerosis yang terjadi pada arteri yang berukuran sedang sampai lebar, dapat menyebabkan lesi iskemik pada otak dan jantung atau ekstremitas dapat menghasilkan trombosis dan mempengaruhi infark pembuluh darah mengakibatkan stroke atau kematian.¹

Patogenesis aterosklerosis sangat sering sebagai penyokong infark. Aterotrombosis terjadi ketika suatu beku darah berkembang pada daerah dinding pembuluh darah yang mengalami ulserasi. Adanya perkembangan beku darah, lumen pembuluh darah menjadi oklusi atau emboli kecil masuk ke dalam arteri. Emboli cerebral akibat dari oklusi suatu arteri oleh fragmen beku darah, lemak dan lain sebagainya. Akibatnya, disekitar jaringan syaraf menjadi iskemik, pada akhirnya akan terjadi stroke.¹⁶

Pembahasan

Sejak 1989, sejumlah studi kasus dan laporan epidemiologi telah mengobservasi adanya hubungan yang kuat antara infeksi rongga mulut, termasuk penyakit periodontal dan penyakit kardiovaskular. Studi tersebut menjelaskan bahwa penyakit periodontal mungkin sebagai faktor resiko untuk penyakit kardiovaskular.⁸

Periodontitis secara bermakna dihubungkan dengan penyakit kardiovaskular (CVD), ada banyak hipotesa mekanisme berkaitan dengan studi epidemiologi. Beberapa hipotesa ini meliputi: 1. keterlibatan langsung bakteri periodontal dengan proses ateroma/ trombotik; 2. keterlibatan langsung mediator peradangan dari periodontitis pada proses ateroma/ trombotik; 3. mekanisme predisposisi yang mempengaruhi kedua penyakit tersebut dan 4. interaksi kombinasi mekanisme tersebut diatas.⁹

Bakteri-bakteri seperti *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* dan *Treponema denticola* adalah kolonisasi bakteri Gram-negatif yang dikaitkan dengan penyakit periodontal. Apa-

bila bakteri ini berakumulasi akan membentuk biofilm pada permukaan gigi, secara terus menerus melepaskan komponen-komponen virulen dan metabolit, terutama lipopolisakarid (LPS).⁸ Konsep biofilm ini merupakan proses untuk penjelasan patobiologi periodontitis dan hubungannya dengan penyakit sistemik. Bakteri Gram-negatif dalam biofilm merupakan tempat yang kaya akan LPS ini pertamakali yang merusak epitel poket, sehingga mempunyai jalan masuk ke jaringan ikat dan sirkulasi darah.²

Selama periodontitis organisme Gram-negatif seperti *P. gingivalis* tampak frekuensinya tinggi. Gram-negatif bakteri ini akan menyokong lipopolisakarid (LPS) sebagai perantara kerusakan endotel terutama oleh makrofag dan sel-sel radang lainnya dan melepaskan sitokin. Melalui mekanisme ini, infeksi gigi akan menyokong untuk perkembangan aterosklerosis.¹ Infeksi telah diperkirakan sebagai suatu faktor risiko untuk peristiwa aterogenesis dan tromboemboli. Pada dasarnya aterosklerosis adalah suatu proses penyempitan lumen arteri akibat deposit lipid, proliferasi otot polos, terbentuknya kolagen,¹³ dan dapat pula terjadi karena proses infeksi pada penyakit periodontal.⁵

Pada stroke terdapat tanda-tanda klinik yang berkembang secara cepat akibat gangguan fungsi otak fokal atau global tanpa penyebab lain kecuali sebab vaskular. Secara sederhana stroke dibagi dalam stroke non hemoragik (non-H) dan hemoragik (H). Yang non-hemoragik dibagi dalam emboli otak dan trombosis otak, sedangkan yang hemoragik dibagi dalam perdarahan intraserebral (PIS) dan perdarahan subarahnoidal.⁷

Adapun patogenesis aterosklerosis dapat dijelaskan sbb: Adanya plak bakteri akan terjadi akumulasi lipid (*cholesterol esters*), *derived Low Density Lipoprotein* (LDL), protein plasma lain dalam intima. Peranan penting dari makrofag derivat dari monosit pada saat ini berkembang menjadi bertambah jelas. Beberapa studi menyatakan bahwa monosit akan menempel dan penetrasi ke dalam endotel selama fase awal dari

aterosklerotik *plaque formation* ditambah dengan adhesi molekul-molekul kemotaktik sitokin (kemokin) dan *proinflammatory cytokine*.³

Infeksi tertentu termasuk penyakit periodontal, memainkan peranan yang bermakna pada proses aterosklerosis. Telah diketahui bahwa aterosklerosis merupakan suatu penyakit karena inflamasi. Awal lesi aterosklerosis akibat dari jejas terhadap endotel menyebabkan proses inflamasi kronis didalam arteri. Migrasi dan aktivasi monosit didalam jaringan ikat dibawahnya mengakibatkan pelepasan enzim hidrolitik, sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan, yang mana menyebabkan kerusakan lebih lanjut, mengakibatkan fokal nekrosis. Akumulasi dari ini merupakan gambaran kunci dari proses ini dan fase-fase lebih lanjut, *atheromatous plaque* diliputi oleh *fibrous cap* diatas daerah fokal nekrotik. Pada beberapa tempat, *fibrous cap* mungkin *eroded* dan *rupture* mengakibatkan pembentukan trombus dan oklusi arteri, mengakibatkan infark.⁴

Penelitian yang disponsori oleh United States Department of Veterans Affairs terhadap 1.147 laki-laki dengan kelainan poket periodontal dan hilangnya tulang alveolar yang dilakukan dari tahun 1968-1971. Hasil penelitian tersebut didapat 297 pasien menderita *coronary heart disease* (CHD), 78 pasien meninggal dunia dan 40 pasien menderita strok. Insidens *odds ratio* faktor risiko untuk penyakit kardiovaskuler adalah 1.5-1.9 dan 2.8 untuk kehilangan tulang dan CHD, kematian akibat CHD dan stroke.

Penelitian Wu et al pada 9962 orang dewasa yang diikuti selama 18 tahun. Subjek diklasifikasikan menderita periodontitis, gingivitis, dan periodonsium sehat berdasarkan *Periodontal Index* dari Russell. Mereka menemukan bahwa periodontitis pada awal penelitian dikaitkan dengan non-hemoragik (iskemik) strok. Secara menarik dari hasil penelitian ini, bahwa tidak ada hubungan antara periodontitis dengan hemoragik strok yang dicatat pada populasi ini. Jadi, hubungan penyakit periodontal dengan iskemik strok yang disebabkan karena aterosklerosis dan bukan hemoragik strok yang

dihubungkan dengan pendarahan dari pembuluh darah.

Berdasarkan uraian diatas diperlukan penelitian laboratorium pada binatang percobaan tentang pengaruh mikroorganisme yang berasal dari periodontitis agar dapat mendukung secara ilmiah atau imunopatologisnya. Krisnamurthy sedang akan melakukan penelitian tentang pengaruh aterosklerosis terhadap reaksi imun dari jaringan periodonsium akibat pemaparan *Actinobacillus actinomycetemcomitans* yang dilakukan pada tikus *Sparague Dawley*. Apabila ini dapat dibuktikan, maka akan sangat bermanfaat bagi umat manusia dalam pencegahan terjadinya strok yang berkaitan dengan periodontitis.

Kesimpulan

Patogenesis strok merupakan rangkaian peristiwa proses peradangan kronis, seperti periodontitis yang mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan serta respon jaringan pembuluh darah.

Strok periodontitis merupakan strok nonhemoragik oleh karena peristiwa trombus atau emboli yang mengakibatkan iskemik pembuluh darah otak.

Data-data penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa periodontitis dan strok mempunyai hubungan yang bermakna.

Daftar Pustaka

1. Herzberg MC dan Meyer MW. Dental Plaque, Platelets and Cardiovascular Disease. *Ann Periodontol*. 1998; (3) : 151-60.
2. Page RC. *The Pathology of Periodontal Diseases May Affect Systemic Disease: Inversion of A Paradigm*. *Ann Periodontol*. 1998; (3) : 108-20.
3. WHO. *Oral Health for a Health Life*. Geneva, 1994: 4-5.
4. Scannapieco FA dan Genco R.J. Association of Periodontal Infection with Atherosclerotic and Pulmonary Diseases. *J Periodont Res* 1999; (34): 340-5.
5. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS et al. Periodontitis Disease and Cardiovascular

- Disease. *J Periodontol* 1996; 67 (suppl.): 1123-37
6. Pratanu S. *Regresiaterosklerosis*. Cermin Dunia Kedokteran 1995. No 102: 14-8.
7. Widjaja D. Stroke Masa Kini dan Masa Yang Akan Datang. Cermin Dunia Kedokteran. No. 102, 45-6.
8. Slavkin HC. Does The Mouth Put The Heart at Risk? *JADA* 1999; (130): 109-13.
9. Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S et al. Interleukin-1 Genotypes and the Association between Periodontitis and Cardiovascular Disease *J Periodont Res*. 1999; (34): 353-7.
10. Eley BM dan Cox SW. Advances in Periodontal Diagnosis 1. Traditional Clinical Methods of Diagnosis, *Br Dent J* .1998; (1): 12-6.
11. Macphee T dan Cowley G, *Essentials of Periodontology and Periodontics* 2nd Ed. Oxford Blackwell Sc Publ. 1975: 161-4.
12. Offenbacher S. Periodontal Disease: Patogenesis *Ann Periodontol*. 1996; (1): 821-78.
13. Tatakis DN. Interleukin-1 and Bone Metabolism: A Review. *J Periodontol*. 1993; (64): 416-31.
14. Lamster IB. Evaluation of Components of Gingival Crevicular Fluids as Diagnostic Test. *Ann Periodontol* 1997; (2): 123-37.
15. Offenbacher S.,Madianos PN, Champagne CME. Et al.: Periodontitis-atherosclerosis syndrome: An Expanded Model of Pathogenesis *J Periodont Res* 1999; (34): 346-52.
16. Reichman WE. *Neuropsychiatric Aspect of Cerebrovascular Disease and Tumors*. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry* editor Kaplan HI dan Sadock BJ 6th Ed Baltimore Williams & Wilkins: 1995: 187-90.
17. Beck JM, Offenbacher S. Williams R et al. Periodontitis: A Risk Factor for Coronary Heart Disease? *Ann Periodontol* 1998; (3): 127-41.
18. Wita I W *Dislipedemia dan Penyakit Jantung Koroner. Tinjauan Kliniko-epidemiologi* 1994 Buletin Pharos; (2): 3-6.